

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2003-519165

(P2003-519165A)

(43) 公表日 平成15年6月17日 (2003.6.17)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード* (参考)
A 6 1 K 31/385		A 6 1 K 31/385	4 C 0 2 3
31/133		31/133	4 C 0 8 6
31/19		31/19	4 C 2 0 6
31/198		31/198	
31/203		31/203	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 27 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2001-549619(P2001-549619)
 (86) (22) 出願日 平成13年1月2日 (2001.1.2)
 (85) 翻訳文提出日 平成13年8月29日 (2001.8.29)
 (86) 国際出願番号 PCT/US 01/00063
 (87) 国際公開番号 WO 01/049250
 (87) 国際公開日 平成13年7月12日 (2001.7.12)
 (31) 優先権主張番号 09/475, 514
 (32) 優先日 平成11年12月30日 (1999.12.30)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 ベリコン, ニコラス プイー
 アメリカ合衆国コネチカット州 06450
 メリデン スーツ 2 エイ プレズント
 ストリート 35
 (72) 発明者 ベリコン, ニコラス プイー
 アメリカ合衆国コネチカット州 06450
 メリデン スーツ 2 エイ プレズント
 ストリート 35
 (74) 代理人 弁理士 斉藤 武彦 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 リポ酸を使用するアクネの治療

(57) 【要約】

【課題】 活性アクネ及びアクネ状の癰瘡の治療。

【解決手段】 リポ酸及び/またはリポ酸誘導体例えばジヒドロリポ酸、リポ酸またはジヒドロリポ酸のエステル、それらのアミド、それらの塩及びこれらの任意のものの混合物を含む組成物の局所適用。これらの組成物は、有利には、アクネに従来使用されている少なくとも1種の助剤成分、例えばレチノイド、抗生物質、過酸化ベンゾイルの単独またはジメチルアミノアルコール、 α -ヒドロキシ酸例えばグリコール酸、チロシン、トコトリエノール及び/またはアスコルビン酸の脂肪酸エステルとの組合せで使用される。

BEST AVAILABLE COPY

【特許請求の範囲】

【請求項1】 皮膚科学的に許容できる担体中のリボ酸またはリボ酸誘導体を含む組成物をアクネを示す皮膚領域に局所的に適用することからなるアクネの治療法。

【請求項2】 リボ酸誘導体が、ジヒドロリボ酸、リボ酸またはジヒドロリボ酸のエステル、リボ酸またはジヒドロリボ酸のアミド、リボ酸プラス、リボ酸またはジヒドロリボ酸の塩並びにこれらの混合物からなる群から選ばれる請求項1の方法。

【請求項3】 リボ酸、ジヒドロリボ酸またはこれらの混合物が適用される請求項1の方法。

【請求項4】 組成物が、 α -ヒドロキシ酸成分、チロシンまたはこれらの混合物をさらに含む請求項1の方法。

【請求項5】 α -ヒドロキシ酸成分が、グリコール酸、乳酸及びこれらの混合物からなる群から選ばれる請求項4の方法。

【請求項6】 組成物が、約0.1-約7%のリボ酸またはリボ酸誘導体を含む請求項1の方法。

【請求項7】 組成物が、約0.25-約5%のリボ酸またはリボ酸誘導体を含む請求項6の方法。

【請求項8】 組成物が、約2-約5%のリボ酸またはリボ酸誘導体を含む請求項7の方法。

【請求項9】 組成物が、 α -トコトリエノール、 β -トコトリエノール、 γ -トコトリエノール、 δ -トコトリエノール、デスメチルトコトリエノール、ジデスメチルトコトリエノール、トコトリエノール-P25並びにこれらの混合物からなる群から選ばれるトコトリエノールをさらに含む請求項1の方法。

【請求項10】 組成物が、アスコルビン酸の脂肪酸エステルをさらに含む請求項1の方法。

【請求項11】 組成物が、ジメチルアミノエタノール、モノメチルアミノエタノール、ジエチルアミノエタノール、モノエチルアミノエタノール、それらのプロパノール及びブタノールの対応物、有機酸によりアシル化された誘導体並

びにこれらの混合物からなる群から選ばれるメチルーまたはエチルーアミノアルコール成分をさらに含む請求項1の方法。

【請求項12】 アミノアルコール成分が、ジメチルアミノエタノールである請求項11の方法。

【請求項13】 レチノイドの局所適用、過酸化ベンゾイルまたはビタミンA製剤の局所適用、抗生物質の局所投与、削皮術、レーザー剥離、手術による瘢痕の修正、化学的ピーリング並びにこれらの組合せからなる群から選ばれるアクネの治療法において、改良が、皮膚科学的に許容できる担体中のリポ酸またはリポ酸誘導体が、病変周囲の皮膚の刺激を低下させるのに有効な量で、治療される領域に局所的に投与される方法。

【請求項14】 リポ酸またはリポ酸誘導体が、概して、アクネ治療中またはその後に適用される請求項13の改良法。

【請求項15】 リポ酸誘導体が、ジヒドロリポ酸、リポ酸またはジヒドロリポ酸のエステル、リポ酸またはジヒドロリポ酸のアミド、リポ酸プラス、リポ酸またはジヒドロリポ酸の塩並びにこれらの混合物からなる群から選ばれる請求項13の改良法。

【請求項16】 アクネの治療が、アダパレン、タザロテン、トレチノイン及びこれらの混合物からなる群から選ばれるレチノイドの局所適用である請求項15の改良法。

【請求項17】 アクネの治療が、過酸化ベンゾイルの局所適用である請求項15の改良法。

【請求項18】 アクネの治療が、テトラサイクリン、エリスロマイシン、克林ダマイシン及びこれらの混合物からなる群から選ばれる抗生物質の局所適用である請求項15の改良法。

【請求項19】 a) リポ酸、ジヒドロリポ酸、リポ酸プラス、リポ酸またはジヒドロリポ酸のエステル、リポ酸またはジヒドロリポ酸のアミド、リポ酸またはジヒドロリポ酸の塩並びにこれらの混合物からなる群から選ばれるリポ酸成分、並びにb) α -ヒドロキシ酸、チロシン、トコリエノール、アスコルビン酸の脂肪酸エステル、抗生物質、レチノイド、メチルーまたはエチルーアミノア

ルコール、並びにこれらの混合物からなる群から選ばれる助剤成分からなる皮膚科学組成物。

【請求項 20】 約 0.1—約 7% のリポ酸成分及び約 0.025—約 10% の助剤成分を含む請求項 19 の組成物。

【請求項 21】 過酸化ベンゾイルをさらに含む請求項 19 の組成物。

【請求項 22】 リポ酸、ジヒドロリポ酸及びこれらの混合物からなる群から選ばれるリポ酸成分、並びにグリコール酸、乳酸及びこれらの混合物からなる群から選ばれる α -ヒドロキシ酸成分を含む請求項 19 の組成物。

【請求項 23】 α -ヒドロキシ酸成分がグリコール酸である請求項 22 の組成物。

【請求項 24】 リポ酸、ジヒドロリポ酸及びこれらの混合物からなる群から選ばれるリポ酸成分、並びにアダルパレン、トレチノイン、タザロテン及びこれらの混合物からなる群から選ばれるレチノイド成分を含む請求項 19 の組成物。

【請求項 25】 リポ酸、ジヒドロリポ酸及びこれらの混合物からなる群から選ばれるリポ酸成分、並びにテトラサイクリン、エリスロマイシン、克林ダマイシン及びこれらの混合物からなる群から選ばれる抗生物質成分を含む請求項 19 の組成物。

【請求項 26】 リポ酸、ジヒドロリポ酸及びこれらの混合物からなる群から選ばれるリポ酸成分、並びにアスコルビン酸の脂肪酸エステルを含む請求項 19 の組成物。

【請求項 27】 脂肪酸エステルが、アスコルビルパルミテートである請求項 26 の組成物。

【請求項 28】 リポ酸、ジヒドロリポ酸及びこれらの混合物からなる群から選ばれるリポ酸成分、トコリエノール並びに過酸化ベンゾイルを含む請求項 19 の組成物。

【請求項 29】 リポ酸、ジヒドロリポ酸及びこれらの混合物からなる群から選ばれるリポ酸成分、並びにジメチルアミノエタノール、モノメチルアミノエタノール、ジメチルアミノエタノールの酢酸エステル、モノアミノエタノールの

酢酸エステル及びこれらの混合物からなる群から選ばれるメチルアミノアルコール成分を含む請求項 19 の組成物。

【請求項 30】 メチルアミノエタノール成分が、ジメチルアミノエタノールである請求項 29 の組成物。

【請求項 31】 アダルパレン、トレチノイン、タザロテン及びこれらの混合物からなる群から選ばれるレチノイド成分をさらに含む請求項 34 の組成物。

【請求項 32】 リボ酸、ジヒドロリボ酸及びこれらの混合物からなる群から選ばれるリボ酸成分；ジメチルアミノエタノール；並びにグリコール酸、乳酸及びこれらの混合物からなる群から選ばれる α -ヒドロキシ酸成分を含む請求項 19 の組成物。

【請求項 33】 チロシンをさらに含む請求項 32 の組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、尋常性アクネの治療のための方法及び組成物に主として関する。

【0002】

【従来の技術】

アクネは、皮膚の最も普通な膿胞性の症状であり、活性相中の炎症性及び非炎症性の病変（膿胞、丘疹及び黒色面皰を含む）そしてその後の萎縮性瘢痕により、かかった人々を醜くする。それは、最も普通にはティーンエージャーに生ずるが、20歳を越える年齢の人々の間でもアクネに関する治療についてアドバイスを求める数が増加しているため（Brogden, R. N. 及びGoa, K. L. 「Drugs」1997、53:511-519、この文献及び以下に引用される他の文献は、本明細書においてそれらの全部を参考として引用する）、未成年者に限定されない。アクネは一般に患者自身だけの病気と考えられるが、その社会的な影響は重要なものであり、そして患者の心理にその最も重大な影響を有する（同上）。ティーンエージャーの約60%では、疾患は重大なものであり、市販されている製品で自分で治療したりまたは医者からのアドバイスを求めさせるのに十分である。

【0003】

アクネは、皮膚の毛脂腺の（pilosebaceous）ユニットに影響する多因子の疾患である。各ユニットは、大きな多葉状の脂腺、痕跡の毛及び重層扁平上皮により裏打ちされた広い小胞管からなる。それらは、殆どの身体の表面にわたって見いだされるが、顔面、胸部及び背中の上部で最大であり数が最も多い。通常、剥離した小胞細胞は、皮脂の流れにより表面に運ばれる。尋常性アクネの異常な環境の下では、異常な剥離の過程は、上皮の腐肉形成を増加させ、それは、不完全なケラチン化のためにさらに粘着性になる。この過程は、死んだ細胞の蓄積による小胞の開口の閉止を生じさせる。アンドロゲン、脂腺小葉の外側の層を形成する未分化のホルモン反応性の細胞を刺激して分裂かつ分化させる。皮脂の生成は、毛脂腺のユニットと通常共生している嫌気菌のPropion

*ibacterium acnes*の繁殖を助け、それはアクネの過敏性反応を誘発する。

【0004】

アクネの基本的な病変は、小面皰である。皮脂及びケラチン屑の蓄積は、可視の閉じた面皰即ち白色面皰 (whitehead) を生じ、そしてその蓄積が続けて増加すると、開いた面皰即ち黒色面皰を生ずる。黒色面皰の黒い色は、酸化されたメラニンによる。黒色面皰及び小のう腫は、アクネの非炎症性病変であるが、いくつかの面皰は、炎症性の膿胞、丘疹または小結節に進行し、そして慢性の肉芽腫の病変になる。急性のアクネの丘疹の最初の炎症性細胞は、CD4+Tリンパ球である。管の破裂は、炎症の前もって必要なことではなく、それは、管からの前炎症物質の放出による。炎症が発達するとき、好中球の化学走性が生ずる。これらの好中球は、小胞の壁をさらに損傷しそして浸透性を増大させる加水分解性の酵素を分泌する。膿胞では、好中球は、はるか初期に存在する。より頑固な病変は、瘢痕に導かれる肉芽腫の組織を示す。

【0005】

アクネを治療する目的は、瘢痕を防ぎ、疾患の持続を制限し、そして多くの患者特にティーンエージャーに影響する社会的かつ心理学的なストレスを低下させることである。従来の治療は、アクネを生じさせるように思われる3つの主な因子を正すことに向けられている。(1) 脂腺のアンドロゲン性刺激及び増加した皮脂の生成；(2) 皮脂の流れを閉塞している毛脂腺の管の埋伏及び異常なケラチン化；及び(3) *P. acnes*の繁殖。従って、面皰を除く局所用薬例えば局所用レチノイドは、それらが小胞の管内の剥離を正常化するために特に有効であり、それらは皮脂を皮膚の表面の上に自由に流れるようにする。アダルパレン (adalpalene)、トレチノイン (tretinoin) 及びタザロテン (tazarotene) は、軽度のアクネから中程度のアクネを治療するのに有効であることが示されているが、3種のすべては、紅斑、かゆみ、灼熱/刺痛、及び落屑/剥片を含む皮膚を刺激する副作用を有することが報告されている (「Physicians' Desk Reference (商標)、54版、2000、502-503、1104-1105及び2139-2142ページ

、以下「PDR」とよぶ)。また、局所用ビタミンA製剤及び過酸化ベンゾイルは、かなり長い間アクネを治療するのに使用されてきた。しかしながら、過酸化ベンゾイルが、フリーラジカル生成を誘導させるように思われることが最近報告されており、その生成は、紫外線Bの損傷に定性的に似ている皮膚の変化、例えば表皮の厚さの増加、並びにエラスチン及びグリコサミノグリカンの含量の有害な変化を生ずる(Ibbotson, S. H. ら、「J. Inves. Derm.」1999、112、933-938)。局所用及び経口用の抗生物質(特にテトラサイクリン、エリスロマイシン及びクリンダマイシン)は、ときには、炎症性の丘疹及び膿胞の患者に処方されるが、一般的に、望ましくない抗生物質の過剰使用に加えて、これらの治療に対する不利は、光毒性及び他の医薬との相互作用を含む。油を含む化粧品及びいくつかの医薬(例えば、アンドロゲン性ホルモン、高プロゲステロン経口避妊薬、全身性コルチコステロイド、及び沃素含有薬及び臭素含有薬)を含むアクネを悪化させるのに役割をはたす他の因子は、しばしば、アクネの治療中に最低の量にされる。

【0006】

ヒトの皮脂は、リピドの珍しい混合物を含み、主なりピドの群は、トリアシルグリセリド(TAG、従来の脂肪=40-60%)、ワックスエステル(=19-26%)、及びスクアレン(=11-15%)であるが、少なくとも15種の異なる中性及び極性のリピドが、ヒトの脂腺の組織で同定されている(Downie, M. M. T. 及びKealey, T. 「J. Inves. Derm.」1998、111、199-205)。最近の研究は、アクネにかかった人たちは、脂腺のトリアシルグリセリド(TAG、従来の脂肪)中の必須脂肪酸の比が、TAG、スクアレン及びワックスエステルの割合がそうであるように、正常ではない点で、異常な皮脂の分泌を有することが示されている。これらの物質の粘度及び刺激レベルがアクネで観察される皮脂の閉塞及び毛脂腺のユニットの断裂に寄与していることが、仮説としてとりあげられている。ヒトの脂腺の脂肪形成は、細胞の代謝状態、腺の変動及びステロールとTAG経路との間の競合に影響する異なる物質または他の物質の存在または不存在に依存して変化する(Downie 及びKealey、上記)。この生化学の情報を利用してアクネの別の治

療を案出することが望ましいだろう。

【0007】

上記の膿胞、丘疹及び面皰の形成の徴候により明らかになる尋常性アクネを治療するばかりでなく、瘰癧の形成を最小にしそして活性相の分利後残った萎縮性のアクネ状の瘰癧を治療することも望まれることだろう。瘰癧は、炎症後の肉芽組織及び基質の形成から生ずる。(レビューとして、Sahl, W. J. 及び Clever, H. 「Internat. J. Derm.」1994、33、681-691 (パートI) 及び763-769 (パートII)、そして上記の Perricone の元のケース米国特許第5965618号参照)。アクネ後残された顔面の萎縮性の瘰癧は、侵襲性的方法、例えば瘰癧の修正、レーザー剥離及び化学的ピーリングにより従来治療されてきた。非侵襲性的技術は、トレチノインの局所適用並びにエストロゲン及び α -ヒドロキシ酸の適用からなっている。これらの非侵襲性的のやり方のいずれも、治療として広く使用されて有効であることを正当化できなかった。

【0008】

リボ酸は、元来、肝臓及び酵母の水溶性のフラクション中に存在する細菌性の成長因子として同定された。それは、*Streptococcus fecalis* によるビルビン酸の酸化的脱カルボキシル化、そして *Tetrahymena gelii* の成長に必要であることがわかり、さらに *Lactobacillus casei* の成長のためにアセテートを置換した。以後の研究は、リボ酸が、多くの細菌や原生動物の成長因子であることを示し、そしてそれが植物、微生物及び動物の組織中で接合団、補酵素または基質として働き、それが α -ケト脱水素酵素コンプレックスの補因子であることを決定する機能のアシル移動反応を含む種々の代謝過程に参加していることを示した。その還元された形のジヒドロリボ酸 (以下、DHLA とときにはよぶ) は、強力なスルフヒドリル還元剤である。水性系では、リボ酸及びDHLAの両者は、抗酸化作用を示す (Packer, L. ら「Free Rad. Biol. Med.」1995、19、227-250 (1995) によりレビュー)。リボ酸は、ミクロソーム蛋白のチオールを維持し、溶血に対して保護し、そして神経障害に対して保護すること

が示されている。Langendorff 単離心臓モデルにおける虚血／再灌流の損傷に対するリボ酸の食事サプリメントの保護的作用も立証されている。リボ酸は、全身的にまたは補助全身 (adjuvant systemic) 治療として、肝硬変、動脈硬化、糖尿病、神経退行疾患、重金属による中毒、キノコ中毒及びシャガス病を治療することが示唆されている。

【0009】

二、三の最近の文献は、リボ酸が皮膚科学的な組成物に有用ではないかということを示唆している。1988年の日本特許公報 (JP63008315) において、0.01-1%好ましくは0.05-0.5%の濃度での化粧品中、または0.1-1.5%好ましくは0.5-1.0%の濃度での局所用「医薬類似物」中のリボ酸が、チロシナーゼを阻害し、従ってメラニン形成を阻害して皮膚を白くすることを示唆した。

【0010】

1995年では、Rawlingsらは、セリン及び／またはN-アセチルセリン及びチオール、「S-エステル」、及び／またはジスルフィドの相乗的な組合せを使用して (米国特許第5472698号、2欄、28-33行)、乾燥し、薄片状のしわのよった、年をとったしかも光損傷を受けた皮膚の外観を改善または予防しそして皮膚の障害を治療する組成物及び方法が開示された (同上、51-54行)。リボ酸は、後者の成分に包含されるとして述べられているが (3欄、29-30行)、チオール及びS-エステルがジスルフィド例えばリボ酸より好ましいとして開示されているため、特許における用語の使用は混乱している。そして、特許の焦点は、皮膚のスフィンゴリピドの刺激にあり、リボ酸は、コントロール組成物と同じであることが示され、そしてセリンなしの組合せでは効果がないことが示されている。

【0011】

1年後、Weischerら (米国特許第5569670号において) は、或るビタミンと一緒に α -リボ酸及び／またはジヒドロリボ酸及びこれらの特異的エナンチオマーの相乗的組合せを含む製薬組成物が、主として糖尿病を治療するのに有用であるとして開示した (請求の範囲参照)。しかしながら、抗炎症薬 (

要約、8行及び2欄16行)並びにレトロウイルス及び他の病理学的症状の治療が含まれ、動物薬の適用に重点がおかれている(13欄、42-62行)。炎症(ラットの浮腫)のためのテストモデルでは、リボ酸のR-エナンチオマーは、リボ酸単独またはビタミンE単独より優れていた(3欄、37-40行)。示唆された投与は、経口、非経口または静脈内(7欄、31行から末行、その後)、好ましくは経口(11欄、42行)であったが、皮膚及び粘膜への適用が述べられた(12欄、58-60行)。軟膏は実施例6に開示され、記述された他のものは座薬、カプセル、アンプル及び錠剤であった。

【0012】

同様に、同じ研究グループのWesselらの米国特許第5693664号は、 α -リボ酸のR-エナンチオマーの使用による、特にインスリン抵抗性が観察される糖尿病の治療(1欄、10-14行及び請求の範囲)に関する。また、ラセミ体ではない1種のエナンチオマーが使用された(6欄、18-19行)。事実、S-エナンチオマーは、報告された実験的な研究においてインスリンの効果を「低下させた」(3欄、61-65行)。示唆された投与は、経口であるが、非経口及び静脈内も述べられていた(同上、及び3欄、7-8行)。

【0013】

再び同じグループのUlrichらの米国特許第5728735号は、種々の症状における痛み及び炎症を治すために、ラセミ体ではなくエナンチオマー(1欄、28-54行)特にR-エナンチオマー(請求の範囲参照)を使用することを強調した(同上、58-59行;炎症は5欄64行から6欄9行にリストされ、そして神経皮膚炎及び乾せんを含む)。示唆された投与は、経口、静脈内または注入であったが(3欄、28-30行、51行、62-63行及び65行)、局所適用の溶液及びエマルションも述べられていた(6欄、29-34行及び65-68行、並びに8欄、16-18行)。錠剤及びアンプルのみが説明されていた。グループが見いだしたものの報告のすべては、R-及びS-エナンチオマーの代謝作用が、サイトゾル及びミトコンドリア系においてエナンチオマーを処理する酵素がそうであるように、異なることが現在知られているという事実により複雑になっている(Haramaki, N. ら「Free Rad. Biol

. Med.」22、535-542(1997))。その上、未処理細胞及び組織による異なる立体特異的な還元も観察されている(同上)。

【0014】

さらに最近では、Perriconeは、皮膚の損傷特に炎症及び老化の治療(米国特許第5709868号)、そしてまた癬痕特に肥厚性及びケロイドの癬痕の治療(米国特許第5965618号)のための皮膚科学組成物中のリボ酸の使用を示唆した。これらの特許に説明されているように、リボ酸の抗酸化性活性は、細胞及び細胞成分へのフリーラジカルの損傷を予防するに思われる。リボ酸による転写因子AP-1の活性化の調節も、基質メタロプロテインナーゼの活性に影響し、癬痕の改善に必要なコラーゲンの再モデル化を可能にする。

【0015】

皮膚の炎症は、アラキドン酸のいくつかの活性化学物質及び代謝物により仲介される。アラキドン酸は、シクロオキシゲナーゼ及びリポオキシゲナーゼにより酸化されて活性代謝物例えばロイコトリエン及び5-及び12-ヒドロキシエイコサテトラエン酸(HETES)になる。アラキドン酸カスケード内に、多くのフリーラジカルが発生し、それらは炎症カスケードを永続させしかも増大させ、皮膚の損傷を生じさせそして临床上紅斑として明らかになる。細胞のレドックス状態は、遺伝子の発現を決定する。転写因子、核因子カッパー-B(NF κ -B)及び他のものは、細胞のレドックス状態により影響される。細胞が酸化的ストレスすなわち紫外線照射、イオン化照射、感染及び代謝により生ずるフリーラジカルをうけると、NF κ -Bの阻害フラクシオンは、分子から解離する。一度阻害フラクシオンがNF κ -B分子から解離すると、それは細胞の核に移動し、転写を開始し、そしてサイトカインを含む炎症メディエータが生成する。転写因子であるAP-1は、バイモダルの即ち酸化及び還元の下に活性化されるように思われ、基質の再モデル化を生ずる。

【0016】

【発明が解決しようとする課題】

活性相中及びその後のアクネ状の癬痕の両者において、尋常性アクネを治療する組成物及び方法を提供することが、本発明の目的である。アクネにより悩ま

れる人たちがしばしばこうむる不利な社会的かつ心理学的なインパクトを軽減するのも本発明の目的である。顔面の病変及び瘢痕は、化粧品業界を動かす最も強い力の1つである。それが人々、特に彼らの外観について特に鋭敏なティーンエージャーの間であまりに広く観察されるので、アクネを治療する新しいしかも改善された方法が望ましいだろう。

【0017】

アクネにより醜くされた皮膚の領域にリボ酸及び／またはリボ酸誘導体を含む組成物を適用することに基づくアクネの病変及びアクネの瘢痕の治療のための局所組成物及び方法を提供するのが、本発明の他のそしてさらに特定の目的である。好ましい態様は、さらに助剤成分を使用する。

【0018】

【課題を解決するための手段】

これら及び他の目的は、尋常性アクネの治療のための組成物及び方法を提供する本発明により達成され、そして概して皮膚科学的に許容できる担体と組み合わせた、有効量のリボ酸、リボ酸誘導体またはこれらの混合物をアクネを示している皮膚の領域に局所的に適用することからなる現在使用されている療法の改善により達成される。最も好ましい態様では、少なくとも1種の他の助剤成分は、治療または組成物中に含まれる。助剤成分は、 α -ヒドロキシ酸例えばグリコール酸及び／または乳酸；トコリエノール；アスコルビン酸の脂肪酸エステル例えばアスコルビルパルミテート；チロシン；抗生物質例えばエリスロマイシン、克林ダマイシンまたはテトラサイクリン；レチノイド例えばトレチノイン、アダパレンまたはタザロテン；またはメチル-またはエチル-アミノアルコール例えばジメチルアミノエタノールを含むが、これらに限定されない。過酸化ベンゾイルは、いくつかの組成物に含まれる。助剤成分は、治療の有効性を拡大し、そして病変周囲の領域への皮膚の刺激を最低にするかまたは排除する。本発明の組成物の使用は、さらに、手術によるアクネの処理例えば削皮術、レーザー剥離、瘢痕の修正及び化学的ピーリングの副作用を最低にするのに有利である。

【0019】

アクネを治療するのに必要なリボ酸またはその誘導体（以下、引用の容易さの

ためにリボ酸または「LA」と集合的によぶ)は、それ自体固定されず、そして必ず使用されるリボ酸の種類及び形、使用される任意の助剤成分の量及びタイプ、使用者の皮膚のタイプ並びにアクネ及び／またはアクネ状の癬痕の程度及び大きさに依存する。いくつかの代表的な態様では、組成物は、約0.1ー約7重量%さらに狭く約0.25ー約5重量%のリボ酸を含む。或る態様では、約2ー5%のリボ酸が使用される。助剤成分または助剤成分の組合せの量は、使用されるものに応じて変化するが、代表的な濃度の範囲は、成分または成分の組合せの種類に応じて、約0.01%から約10%に変化し、多くの場合では、約0.025ー約7重量%である。

【0020】

【実施の態様】

本発明は、リボ酸及び／またはその誘導体が、活性相の尋常性アクネ及びアクネ状の癬痕の治療に有用であるという発見に基づく。アクネにかかった人の顔面に適用されたリボ酸が、紅斑及びアクネ状の癬痕を小さくするばかりか、孔のサイズを小さくしそして有利な効果が時間とともに増大することが、驚くべきことに見いだされた。その上、リボ酸及び／またはその誘導体は、皮膚刺激の副作用を最低にするかまたは排除するために、助剤成分として現在使用されているアクネの薬剤とともに使用されるとき、驚くべき利益をもたらす、そして現在までアクネの薬剤として示唆されていない他の助剤成分がLA組成物の全体の有利な効果を改善する。

【0021】

本明細書で使用されるとき、用語「アクネ」は、すべての段階のアクネのすべてのタイプを含み、未成年者において観察される尋常性アクネ、過剰のアンドロゲン分泌を特徴とする内分泌学的な条件で観察されるアクネ、炎症性(膿疱、丘疹、面皰の形成)及び非炎症性(黒色面皰及びのう胞の形成)相及び炎症後(治癒、癬痕形成及び癬痕残存)の相のアクネを含む。用語「リボ酸」は、チオクト酸(1,2-ジチオラン-3-ペンタン酸; 1,2-ジチオラン-3-吉草酸)、 $C_8H_{14}O_2S_2$ 、式重量206.32、並びにその還元された形であるジヒドロリボ酸を含む。それは、アセテート置換因子、プロトゲンA及びビルベ-

ト酸化因子として種々知られている。上述のように、都合の良さのために、本明細書で使用されるとき、「リポ酸」(またはLA)の性質または利点が、本発明の実施において活性成分として論じられる場合、リポ酸及びその誘導体の両者が含まれる。「リポ酸誘導体」は、チオクト酸エステル特にアルキルエステル例えば脂肪酸エステル、アミド特に天然のリポアミドから単離したまたはそれを模したものの、塩特にアルカリ金属塩、無水物を含み、そして特異的に還元された形のジヒドロリポ酸及びそのエステル、アミド及び塩を含む。本発明の実施に有用な増加した細胞の取り込み及び生物学的活性を示す或る特に有効な誘導体は、Sen, C. K. ら (Free Radical Biol. Med. 1998, 25, 89) により最近記載されそしてリポ酸プラス (LA-Plus) と呼ばれるN, N-ジメチル、N-2-アミドエチルリポエートである。リポ酸は、脂溶性及び水溶性の両者であるため、それがリポドまたは水の何れかに基づく組成物で使用でき、そしてそれが細胞膜を容易に通過ししかも細胞外及び細胞内の組織成分に分散できることは、本発明の利点である。誘導体は、また、当業者に周知である他の反応基を含むものを含むことができる。本明細書で使用されるとき、用語「誘導体」は、リポ酸の代謝プレカーサを含む。リポ酸誘導体を使用される場合、それらは、リポ酸に機能的に同じでなければならない。

【0022】

上述のように、リポ酸は脂溶性である。そのため、リポ酸製剤は、皮膚の組織にそのまま適用できる。活性化化合物が脂肪性であり、そのためそれが適用される病気にかかった皮膚の領域の潤滑化にそれが物理的に寄与することが、本発明の利点である。

【0023】

アクネ及びアクネ状の癬痕を治療するのに有効な量のためのリポ酸が必要であるが、曝露されるかまたは病気にかかった皮膚の部位への局所の適用は、一般に、担体そして特に活性成分がそれ自体可溶であるかまたは有効に可溶化(例えばエマルジョンまたはミクロエマルジョンとして)される担体との組合せで達成される。使用される場合、担体は、リポ酸または誘導体の不活性化を生じない意味でそしてそれが適用される皮膚の領域になんらかの有害な作用を生じさせない意味

で不活性である。

【0024】

好適な担体は、水、アルコール、油などを含み、治療に使用されるリポ酸及び任意の他の成分を溶解または分散させるそれらの能力について選ばれる。一般に、担体中の活性成分は低い濃度においても、使用される適用する処方及び助剤成分に応じて、好適である。多くの態様は、約0.1—約7重量%、さらに狭く約0.25—約5重量%のLAを含む。多くの態様は、1重量%より多いリポ酸及び／またはリポ酸誘導体、例えば約1.1重量%から約3—5重量%のLAを含む。或る有効な態様は、約2—約5重量%を含む。それらの例は以下に説明される。

【0025】

リポ酸に関する担体は、比較的簡単な溶媒または分散剤からなるが、担体は局所用の適用にさらに助けになる組成物を含み、そして特に適用を局在化させそして或る程度蒸散に対して抵抗するようにそれが適用される皮膚上にフィルムまたは層を形成するもの及び／または瘰癧の領域のリピド層中への活性成分の皮膚透過伝達及び浸透を助けるものを含むことが一般に好ましい。多くのこれらの組成物は、当業者に周知であり、そしてローション、クリーム、ゲルの形または固体組成物（例えば、スティックの形の製剤）の形でも採ることができる。代表的な組成物は、水及び／またはアルコール、並びにエモリエント例えば炭化水素油及びワックス、シリコーン油、ヒアルロン酸、植物性、動物性または海産の脂肪または油、グリセリド誘導体、脂肪酸または脂肪酸エステルまたはアルコールまたはアルコールエーテル、ラノリン及び誘導体、多価アルコールまたはエステル、ワックスエステル、ステロール、ホスホリピドなど、そして一般にまた乳化剤（非イオン性、カチオン性またはアニオン性）を含むローションを包含するが、エモリエントのいくつかは、固有的に乳化性を有する。これらの同じ一般的な成分は、異なる割合の成分の利用により及び／または濃厚化剤例えばガムまたは他の形の親水性コロイドの封入により、ローションよりむしろクリーム中、またはゲル中、または固体スティック中に処方できる。これらの組成物は、本明細書では、皮膚科学的に許容できる担体とよばれる。皮膚にとって最も好ましいのは、脂

溶性である担体、すなわち皮膚の層に有効に浸透できるものである。そしてリボ酸と少なくとも1種の他の従来のアクネ薬剤または他の助剤成分とを使用する態様では、1種以上の活性成分は、製品の貯蔵寿命を延長しそして最大の活性を維持するように被膜をつけられる。

【0026】

前述のように、本発明の最も好ましい態様は、リボ酸に加えて少なくとも1種の他の助剤成分を含む。事実、いくつかの助剤成分が従来のアクネ薬剤であることは本発明の利点である。リボ酸は、それらの効果を増加するばかりか、それらの副作用を最低にするかまたは排除する。助剤成分は、アクネの治療に従来使用されているレチノイド、局所用抗生物質及び過酸化ベンゾイルばかりか、メチル／エチルアミノアルコール、 α -ヒドロキシ酸、チロシン、トコリエノール及びアスコルビン酸の脂肪酸エステルを含むが、これらに限定されない。

【0027】

LAとの助剤成分として有用なレチノイドは、上記のBrogden及びGoa並びにPDRに記載されている市販されているアダルパレン、タザロテン及び／またはトレチノインを含む。アダルパレンは、例えば、Differin（商標）として市販されているゲルまたは溶液として最近販売されている。トレチノインは、Avita（商標）、Renova（商標）またはRetin-A（商標）として市販されているクリーム、ゲルまたは被膜をつけたマイクロスフェアとして得ることができる。タザロテンは、Tazorac（商標）ゲルとして市販されている。有効な処方物は、概して、上記のLA濃度とともに約0.025〜約0.1重量%のレチノイドまたはレチノイド混合物を含む。リボ酸組成物は、少なくとも1種のレチノイドを含むか、または少なくとも1種のレチノイドによる治療前、治療中または治療後に適用されるかの何れかを含む。レチノイドを使用する治療中のレチノイドと関連するリボ酸の使用が、もしレチノイドが単独で使用されるならば要求されるであろうより少ないレチノイドを使用してアクネを治療する方法を提供することは、本発明の利点である。それは、レチノイドの局所適用がいくつかの患者において皮膚の刺激をもたらすからである。上記のPDRのセクションで示されているように、レチノイドを含む製品を使用するとき

(アクネにかかっていないコントロールの患者を含む)、推奨される頻度及び投与レベルですら、概して、約10%以内の患者が炎症、腫脹及び灼熱の感覚を訴えるが、アクネの患者は、薬剤を過剰に使用し勝ちである。リポ酸は、この量を減らしそしてアクネの症状を呈する患者における薬剤の使用期間を短くし、レチノイドがもたらしうる有利な正常化の剥離性を保証し、そして副作用を軽減する。本発明の好ましい組成物は、また特にアクネ病変を囲む領域における皮膚の刺激を最低にするかまたは排除する。

【0028】

リポ酸は、また、アクネ患者特に炎症性の膿疱及び丘疹を有する患者についてときに使用される局所用または経口用の抗生物質、例えばテトラサイクリン、クリンダマイシン及びエリスロマイシンと組み合わせて使用できる。リポ酸は、抗生物質製剤に添加されるか、または抗生物質の治療前、治療中または治療後に適用できる。レチノイド療法の場合と同じく、それらが有効と思われる場合における抗生物質とリポ酸を使用する利点は、より少ない抗生物質の投与量またはより短い抗生物質の投与期間が使用できることである。抗生物質の一般的な使用は、概して望ましくなく、そして抗生物質の長期にわたる使用は、嘔吐、胃腸の不調、光毒性、酵母の感染の可能性の増大及び他の薬剤との相互反応を生じさせることが現在認められている。リポ酸の使用は、有利には、極度の炎症相のアクネを呈する患者に改善を生じさせるのに必要な抗生物質の量を最低にする。

【0029】

アクネについて現在まで示唆されていない助剤成分は、また本発明の実施においてLAとの成分として有効である。これらのなかには、メチルー及びエチルー誘導体化低級アミノアルコールがある。これらは、メチルー及びエチルーアミノアルコール例えばジメチルアミノエタノール、モノメチルアミノエタノール、ジエチルアミノエタノール、モノエチルアミノエタノール、それらのプロパノール及びブタノールの対応物(モノメチルアミノプロパノール、ジメチルアミノプロパノール、モノエチルアミノプロパノール、ジエチルアミノプロパノール、モノメチルアミノブタノール、ジメチルアミノブタノール、モノエチルアミノブタノール及びジエタノールアミノブタノールのすべての異性体)、並びに有機酸特に

低級 ($C_1 - C_9$) カルボン酸例えば酢酸によりアシル化された誘導体を含み、これらのエステルは嵩高ではないからであり、そして他のものは、Perriconeの米国特許第5554647号に示され、例えばパラクロフェニル酢酸エステルがある。ジメチルアミノエタノールは、1つの態様で使用される。本発明のLA組成物で使用される低級アミノアルコール例えばジメチルアミノエタノールは、約0.5-約5重量%、さらに狭く約2-約3重量%に及ぶ。

【0030】

いくつかの態様では、 α -ヒドロキシ酸及び/またはそれらの誘導体は、助剤成分として含まれる。本明細書で使用されるとき、用語「 α -ヒドロキシ酸」は、少なくとも1つのヒドロキシ基及び少なくとも1つのカルボキシル基を含む有機化合物の一般的な群に関連しそして含み、少なくとも1つのヒドロキシ基は α -炭素原子に位置する。代表的には、化合物は、少なくとも1つのカルボン酸基そして α -炭素原子に少なくとも1つのヒドロキシ基を有する有機酸であり、そして追加のヒドロキシ及びカルボン酸基を含む他の官能基を含むことができる。好ましい α -ヒドロキシ酸及び/または α -ヒドロキシ酸誘導体は、嵩高ではない構造を有し、そのためそれらは皮膚に十分に浸透し、従って1-3個の炭素原子の骨格を有し、例えば元のケース米国特許第5965618号の6欄4-29行に示されているものがある。いくつかの好ましい態様では、グリコール酸及び/または乳酸またはそれらの誘導体を使用される。グリコール酸が特に有効である。好ましい組成物は、有効な量の α -ヒドロキシ酸を含む。代表的な濃度は、約1-約10重量%、さらに狭く約3-約7重量%の α -ヒドロキシ酸に及ぶ。

【0031】

チロシンは、いくつかの態様では、本発明のLA組成物に助剤成分として添加できる。代表的な濃度は、約0.05-約5重量%さらに狭く約1-約3重量%のチロシンに及ぶ。本発明の1つの特に有効な態様は、リボ酸、グリコール酸または乳酸、及びジメチルアミノアルコールを含み、他の態様はさらにチロシンを含む。

【0032】

アスコルビン酸（ビタミンC）の脂溶性の脂肪酸エステルは、いくつかの態様では、アクネを治療するためにリポ酸組成物に添加できる。アスコルビン酸のさらに酸化抵抗性の飽和脂肪酸エステルが好ましく、アスコルビルラウレート、アスコルビルミリステート、アスコルビルパルミテート、アスコルビルステアレート及びアスコルビルベヘネートを含むが、これらに限定されない。アスコルビルパルミテートは、1つの態様で使用される。本明細書で述べられるとき、脂肪酸エステルが例えばアスコルビルステアレートが記述される場合、主としてそのエステル例えばステアレートを有する組成物が含まれる。エステルは、水素化油または脂肪またはそれらのフラクションを使用して製造でき、そして少量の他のエステルを含む。例えばカノーラを使用して製造されるアスコルビルステアレートは、通常、約4%のアスコルビルパルミテートを含む。

【0033】

トコトリエノールも、いくつかの態様では、単独、またはアスコルビルエステル及び／または α -ヒドロキシ酸またはそれらの誘導体と組み合わせて、本発明のリポ酸組成物に添加できる。用語「トコトリエノール」は、不飽和の尾部を有するトコフェノール（ビタミンE）の天然及び／または合成の対応物を含み、そして α -、 β -、 γ -及び δ -トコトリエノール、トコトリエノールP25、デスメチルトコトリエノール、ジデスメチルトコトリエノール、それらの合成した対応物、メチル化または脱メチル化のクロマン環を有するそれらの対応物、天然または合成の源から得られるトコトリエノールの多いフラクション、安定化誘導体、及びこれらの混合物を含むが、これらに限定されず、元のケース米国特許第5965618号の5欄53行から7欄23行にさらに詳しく記述されている。

【0034】

活性成分としてLAを単独または1種以上の助剤成分と組み合わせて使用する本発明のすべての組成物は、また過酸化ベンゾイルを、単独またはアクネの治療に從來から使用されているビタミンA製剤と組み合わせて含むことができる。1つの態様は、トコトリエノール及び過酸化ベンゾイルを含むLAを使用する。リポ酸は、これらの他の成分を含む同じ組成物と一緒に適用できるか、または過酸

化ベンゾイル及びトコトリエノールによる治療の前、治療中または治療後に適用される。1種以上の助剤成分を含むかまたは含まない任意の組成物中でリポ酸と過酸化ベンゾイルとを使用する利点は、上記のIbbotsonらにより報告された過酸化ベンゾイルの繰り返された投与により生ずる有害な皮膚の損傷が、病変周囲の皮膚の刺激と同じく、制限されることである。

【0035】

リポ酸は、また、アクネ状の癬痕の極端なケースに概して使用されるアクネの手術のやり方例えば削皮術、レーザー剥離、癬痕の修正及び化学的ピーリングの前、その間またはその後に補助アクネ療法として有利に使用できる。この態様では、それが皮膚の治療を助け、癬痕形成を防ぐために、物理的治療相の後で特に有効であり、そして癬痕となったアクネの患者が受けるやり方の数及び程度を最低にできる。

【0036】

どんな理論にもしばられることを望まないが、リポ酸が脂溶性かつ水溶性の両者でありそして細胞膜及び他の細胞成分に容易に分散するので、それがアクネの治療に有効であることが可能である。リポ酸は容易に皮膚に浸透し、そして適用4時間後脂腺組織に高濃度で見いだされる。その溶解度のために、それはときには普遍的な抗酸化剤と呼ばれる。それはフリーラジカルスカベンジャー及び中和剤として作用し、そしてその炎症相後のアクネにしばしば見られる細胞膜の架橋を防止する。同じ理由で、フリーラジカル及び他の酸化性種のLAの調節は、遺伝子の発現に影響し、炎症前及び炎症のすべての段階における核因子 κ -B (NF- κ B)、酸化窒素シンテターゼ及び他のメディエータの発現を含む。リビドの過酸化、蛋白の架橋、成長因子の刺激及び膜透過性のリポ酸の改変(alteration)は、アクネの症候に対するそのマイナスの効果を説明できるだろう。

【0037】

ピルベート脱水素酵素コンプレックス内のその活性のために、リポ酸は、また代謝抗酸化剤とよばれてきた。ふたたび、どんな理論にもしばられることを望まないが、リポ酸は脂腺のエネルギー生成を増大させ、それが正常の比でトリグリ

セリド及びリピドをさらに正常な皮脂の生成をもたらすように思われる。ヒトの脂腺のリピド生成は、細胞の代謝状態に依存するため、エネルギー生成を増大させることによるリボ酸の添加は、治療に役立つだろう。

【0038】

一般に、本発明の方法の実施には、組成物は、ローションの適用による間隔をおいてまたはそれ以外の何れかで、予定されたまたは必要に応ずる処方で、病気に加わった領域に局所的に適用され、それは、一般に、それぞれの連続する適用により改善が徐々に見られる場合である。現在まで臨床上の検討に基づいて決定される限り、有害な副作用にはみられない。

【0039】

リボ酸の局所適用が、簡単かつ非侵襲性の非毒性のOTCでアクネのすべての相を局所的に治療する方法を提供するのが、本発明の利点である。リボ酸組成物は、アクネの膿胞、丘疹及び白色面皰に観察される紅斑を低下させ、そして病変の数の顕著に低下させる。効果は、助剤成分例えばジメチルアミノエタノール、 α -ヒドロキシ酸及び/またはチロシンの使用により増大する。リボ酸組成物は、孔のサイズを小さくさせ、そしてアクネに観察される白色面皰及び黒色面皰の両者を生じさせる皮脂の蓄積及びケラチン性の屑を最低にする。リボ酸は、瘰癧の形成を最低にし、そして瘰癧の境界の顕著な損失をもたらし、そして瘰癧がすでに形成される場合瘰癧の深さを低下させる。局所的に適用されるリボ酸は、また瘰癧組織を満たすように思われ、それを隣接する正常の皮膚にさらに等しくする。その上、リボ酸と助剤成分例えばレチノイド、 α -ヒドロキシ酸、チロシン及び/またはジメチルアミノエタノールとを含む組成物は、周囲の皮膚組織を損なうことなく、活性なアクネの病変をうまく治療するように見える。そしてこれらの物理的な効果により、リボ酸の局所用組成物を使用する人たちは、顔面の醜さを呈するアクネの患者にしばしば伴う社会的及び心理学的なストレスの低下を経験する。

【0040】

【実施例】

以下の実施例は、本発明をさらに説明するために提供され、決して本発明を限

定するものと考えてはならない。それ以外に指示されていない限り、すべての%は重量による。リボ酸は、Henkel Corporationにより供給され、そしてアクネ患者による使用のために、5%のレベルでレシチンに基づく水中油型のクリーム中に混入された。この組成物は、それ以外に指示されない限り、検討で使用された。

【0041】

尋常性アクネ及び／またはアクネ状の癰痕を有する8人の患者を評価し、そして研究の初めに写真をとった。患者は、毎日2回Cetaphil（商標）ローションにより彼らの顔面を洗い、そして次にテスト用のリボ酸組成物を塗布するように求められた。臨床上的の評価は、その後4週間おきに行われた。写真は、12週の終わりにふたたびとられ、そして5人の患者は、治療を1年まで続けた。

【0042】

以下のパラメータは、追跡の評価で皮膚科の医師により臨床上的のアセスメントで報告された。

1. 紅斑の肉眼による外観上の変化。
2. 孔のサイズの肉眼による外観上の変化。
3. スリーポイント定量的スケールに基づいて評価されるアクネ状の癰痕における肉眼による見かけの変化、すなわち癰痕の境界の顕著な消滅及び癰痕の深さにおける減少により判断される中程度の改善、癰痕の境界の消滅及び癰痕の深さの顕著な減少により判断される中程度から優れた改善、そしてアクネ状の癰痕の境界の完全な消滅及び隣接した正常の皮膚のそれに等しい充満により判断される優れた改善。

【0043】

3-4週間内で、膿胞、丘疹及び面皰における顕著な減少が存在した。これらの利点は、3-4ヵ月の期間にわたって増加することが続いた。萎縮性癰痕のすべての患者は改善し、ひどい萎縮性アクネの癰痕を有する2人の患者は、80%の改善を示した。結果は、以下のように要約できる。

【0044】

癰痕の深さの改善% 紅疹の改善% 孔のサイズの改善%

患者 1	8 0	8 0	5 0
患者 2	5 0	8 0	9 0
患者 3	5 0	5 0	9 0
患者 4	7 0	5 0	5 0
患者 5	5 0	5 0	9 0
患者 6	8 0	5 0	9 0
患者 7	7 0	5 0	9 0
患者 8	5 0	8 0	5 0

【0045】

研究は、テストの対象として尋常性アクネの患者を使用して繰り返されたが、但し5%のリポ酸及び5%のグリコール酸を含む組成物を塗布した。患者は、2週おきに評価した。すべての患者では、マイクロ面皰、面皰、膿胞及び紅疹の顕著な減少が、2週間後に観察された。これらの利点は、3-4週間増加し続けた。

【0046】

上記の記述は、本発明をいかに実施するかを当業者に教示することを目的としており、記述を読んで当業者に明らかなそのすべての明白な変化及び修飾を詳述することを目指すものではない。しかし、すべてのこれらの明白な変化及び修飾が、請求の範囲により限定される本発明の範囲内に含まれることを目的とする。請求の範囲は、記述が逆のことを特に指示していない限り、目指す目的に合致するのに有効な請求の範囲の成分及び任意の順序の段階をカバーすることを目的とする。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US01/00063

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A01K 31/045, 31/07, 31/27 US CL : 514/784, 725, 458 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/784, 725, 458 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) STN: compounds and therapeutic methods		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — Y	US 5,665,364 A (MCATEE ET AL) 09 September 1997, see entire document	1-4, 11, 13-15, 17-19, 21, 25, 28 1-33
Y	Database CA on STN, Chemical Abstracts Service (Columbus, Ohio, USA), 123CA:132781, Chandraratna et al, "Development of RAR subtype selective retinoids for dermatological diseases", Eur. J. Med. Chem., 30(suppl., Proceeding of the 13th International Symposium on Medicinal Chemistry) 1994, pages 505-517, see entire abstract.	1-33
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
*A	Special categories of cited documents: document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	*T prior document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the invention but cited to understand the principle or theory underlying the invention
*B	earlier document published on or after the international filing date	*X document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to include an inventive step when the document is taken alone
*C	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reasons (as specified)	*Y document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to include an inventive step when the document is considered with one or more other such documents, such combinations being obvious to a person skilled in the art
*D	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
*E	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	*Z document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 11 JULY 2001		Date of mailing of the international search report 22 AUG 2001
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-2290		Authorized officer RUSSELL TAYLOR Telephone No. (703) 305-1835

Form PCT/ISA/810 (second sheet) (July 1998)*

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US01/00085

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5,583,166 A (YU ET AL) 10 December 1996, see entire document.	1-33
Y	US 5,646,180 A (MARTIN) 08 July 1997, see entire document.	1-33
Y	US 5,641,475 A (YU ET AL) 24 June 1997, see entire document.	1-33
Y	WO 95/05852 A1 (BEIERSDORF AG) 02 March 1995, see entire document.	1-33

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1993)*

フロントページの続き

(51)Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K	31/221	A 6 1 K	31/221
	31/327		31/327
	31/355		31/355
	31/375		31/375
	31/65		31/65
	31/7048		31/7048
	31/7056		31/7056
A 6 1 P	17/00	A 6 1 P	17/00
	17/10		17/10
C 0 7 D	339/04	C 0 7 D	339/04
(81)指定国	EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I T, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, G M, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, B Z, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, J P, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, R O, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW		
Fターム(参考)	4C023 MA03		
	4C086 AA01 AA02 BA09 BA18 BB04		
	DA29 EA02 EA13 MA01 MA02		
	MA04 MA63 NA05 NA14 ZA89		
	4C206 AA01 AA02 DA05 DA07 DB31		
	FA02 FA03 FA53 GA25 MA01		
	MA02 MA04 MA13 MA23 MA28		
	MA83 NA05 NA14 ZA89 ZC75		

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☒ FADED TEXT OR DRAWING

☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.